



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO (21) 451.020	(10) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 26-8-76	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 633,203	(32) FECHA 19-11-75	(33) PAIS Estados Unidos.
---	------------------------	------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
--------------------------	---	-------------------------------------

(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ESTER DE BENCIMIDAZOL.

(71) SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206, Estados Unidos.
--

(72) INVENTOR (ES) James Howard Wikel y Charles Johnson Paget.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

1

Es inmensa la incidencia de enfermedades respiratorias superiores de virus. Se ha calculado que aparecen en los Estados Unidos solamente casi un billón de casos - anualmente. Los estudios llevados a cabo en Inglaterra - Tyrell y Bynoe, Lancet 76 (1966) indicaron que el 74 por ciento de las personas que padecen catarro estaban infectadas con rinovirus. Debido a que ya se han identificado más de 80 cepas de rinovirus, no es factible el desarrollo de una vacuna de rinovirus práctica. En esto, la quimioterapia parece ser la solución más deseable.

5

10

La capacidad de los compuestos químicos para suprimir el crecimiento de virus, in vitro, se demuestra fácilmente usando una prueba de supresión de placa de virus semejante a aquella descrita por Siminoff, Applied Microbiology 9(1), 66(1961).

15

Se dan a conocer ciertos compuestos de bencimidazol de tiazolinilo o tiazinilo, en las siguientes referencias:

20

La Patente Norteamericana Número 3,749,717 da a conocer los 1-tiazolinil o 1-diazinil-2-eterociclicobencimidazoles, útiles como agentes antihelmínticos y antiinflamatorios.

25

La Patente Norteamericana Número 3,825,537 da a conocer los 1-tiazolinil- ó 1-tiazinil-2-aminobencimidazoles, útiles como agentes antihelmínticos y antiinflamatorios.

30

La Patente Norteamericana Número 3,833,574 da a conocer un método para preparar las 1-tiazolinil- ó 1-tiazinilbencimidazolin-2-ones que son agentes anti-inflamatorios.

La alemana, West OLS 2,446.266 da a conocer los 1-tiazolinil ó 1-tiazinil-2-fenilbencimidazoles, útiles como agentes antielmínticos.

1

No hay referencia de la técnica anterior conocida en cuanto a la actividad de antiviral de los ésteres de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo.

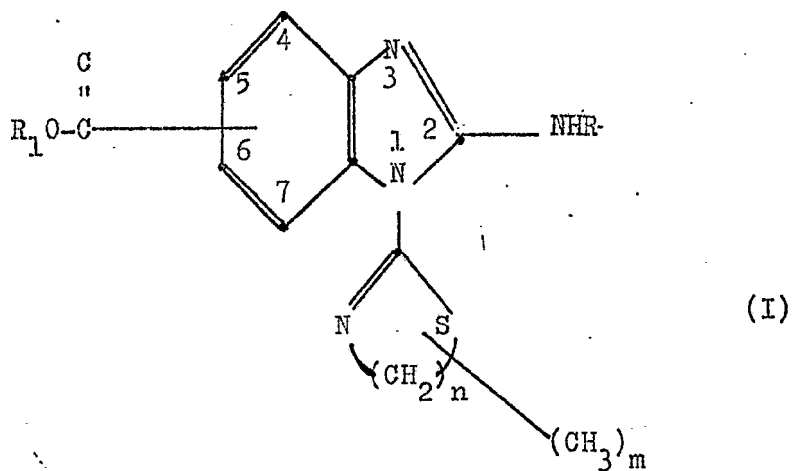
5

Un objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para preparar los ésteres de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo nuevos que sean útiles para suprimir el crecimiento de los virus, particularmente Coxsackie, Echo, Mengo, polio, rinovirus y gripe.

10

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de éster de bencimidazol farmacológicamente útiles, de fórmula general:

15



20

en donde

25

R es hidrógeno,

R₁ es alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇,
(cicloalquilo C₃-C₇) R₂ - fenilo;

30

1

R₂ es alquilo de C₁-C₃;

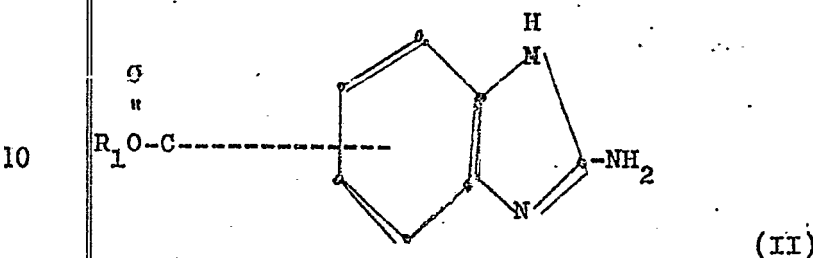
R₁O-C- está en posición 5 ó 6;

n es 2 ó 3; y

5

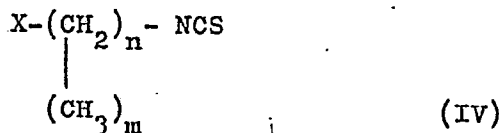
m es 0, 1 ó 2,

que está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



15

en donde R₁ se define como anteriormente, con una base en un disolvente aprótico a una temperatura de 0° a 150° C aproximadamente para formar el anión, posteriormente hacer reaccionar con un haloalquilisotiocianato alifático de fórmula:



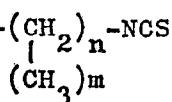
20

en donde m y n se definen como anteriormente y X es cloro o bromo, a una temperatura de 25° C a 150° C aproximadamente.

25

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de éster de bencimidazol de tiazolinilo o de tiacinilo nuevos de fórmula (I), que son útiles para suprimir el crecimiento, en los mamíferos, de ciertos virus incluyendo los de Coxsackie, echo, Mengo, polio y gripe. Los nuevos compuestos de éster de fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar la sal (III) de un compuesto de éster de bencimidazol tautomérico (II) con un haloalquilisotiocianato alifático (IV),

30

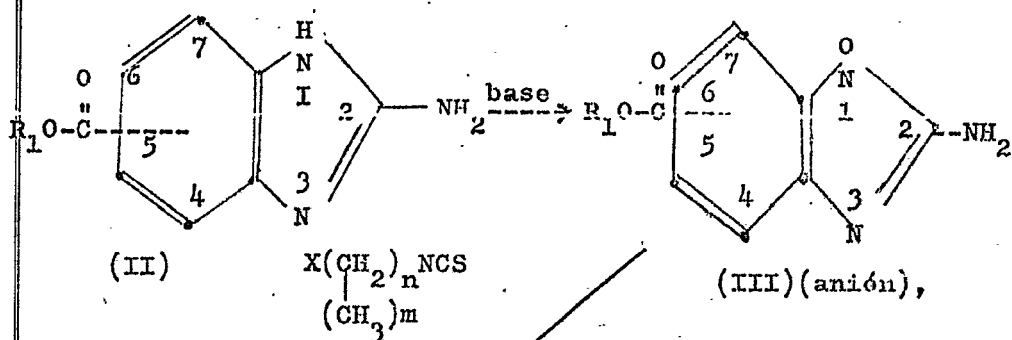


1

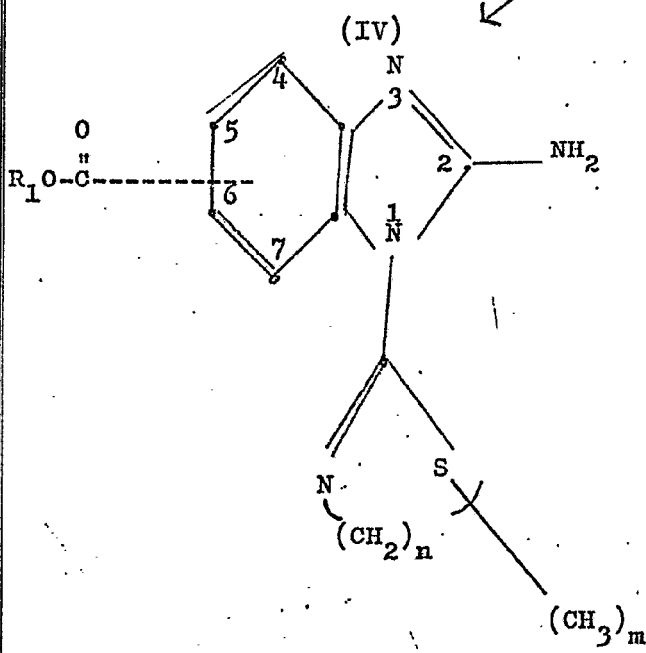
en donde R_1 , n y m son como se ha definido en lo que antecede y X es cloro o bromo para dar un compuesto de conformidad con la fórmula (I).

5

10



15



20

25

El término "bencimidazol tautomérico" se refiere a un compuesto de éster de bencimidazol de fórmula (II) usado como un material de partida en la reacción anterior y que puede substituirse en cualquier átomo de nitrógeno con un átomo de hidrógeno. El reactivo de bencimidazol, no substituido en el nitrógeno y que lleva un grupo substituyente $R_1-O-C(=O)$ en la posición 5 del residuo de benceno

30

1 tiene una forma tautomérica correspondiente con la cual está en equilibrio, en donde el sustituyente reside alternativamente en la posición 6. La mezcla isomérica que puede indicarse numerando las posiciones alternativas como 5 (6). Como consecuencia de este tautomerismo, la sal de bencimidazol tautomérico 5 (6) - sustituido (III) puede reaccionar en cualquier nitrógeno con el haloalquilisotiocianato (IV) para producir una mezcla isomérica que contiene tanto bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo 5- ó 6- sustituido (I), que se denominan en la presente como los compuestos 5(6)-sustituídos.

5
10 Las siguientes definiciones se refieren a los distintos términos usados a través de esta exposición. El término "alquilo de C_1-C_6 " se refiere a los radicales de alquilo rectos o ramificados de uno a seis átomos de carbono incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, amilo secundario, isoamilo secundario (1,2-dimetilpropilo), amilo terciario (1,1-dimetilpropilo), neopentilo, hexilo, isohexilo, (4-metilpentilo), hexilo secundario (1-metilpentilo), 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo y 1,1,2-trimetilpropilo. El término alquilo C_1-C_6 incluye dentro de su definición, el término "alquilo de C_1-C_3 ".

15
20
25 El término "cicloalquilo de C_3-C_7 " se refiere a los anillos alicíclicos saturados de tres a siete átomos de carbono, tales como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-, 2-, 3-, ó 4-metilciclohexilo y cicloheptilo. El término "alcohol de cicloalquilo de C_3-C_7 " se refiere a ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol y cicloheptanol. El término "cicloalquilmetanol de C_3-C_7 " se refiere a metanol sustituido en el átomo de carbono con anillos alicíclicos saturados

30

1 de tres a siete átomos de carbono, tales como ciclopropano-
metanol, ciclobutanometanol, ciclopentanometanol, ciclohexa-
no~~metanol~~metanol y cicloheptanometanol. Estos metanoles alicíclici-
cos de C₃-C₇ pueden obtenerse de los carboxaldehídos ali-
cíclicos de C₃-C₇ correspondientes mediante reducción. El
5 término "1-(C₃-C₇ cicloalquil)etanol" se refiere a etanol
que está substituido en el átomo de carbono en la posición
1 con anillos alicíclicos saturados de tres a siete átomos
de carbono, tales como 1-ciclopropanoetanol, 1-ciclopentano~~e~~
tanol, y 1-cicloheptanoetanol. Estos etanoles pueden obte-
nerse de las 1-(C₃-C₇cicloalquil) metilcetonas correspondi-
10 entes mediante reducción.

El término "tiazolinilo" o "tiazolin-2-ilo" se
refiere al residuo N₁ de la fórmula (I) en donde n es 2 e
indica un radical de 4,5-dihidrotiazol fijado en la posi-
ción 2 que puede tener grupos metilo en las posiciones 4
15 y/o 5. El término "tiazinilo" o "tiazin-2-ilo" se refiere
al radical del residuo N₁ en donde n es 3 e indica un radi-
cal de 5,6-5,6- dehidro-4H-1,3-tiazina fijado en la posición
2 que puede substituirse en las posiciones 4,5 ó 6, median-
te grupos metilo.

20 Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepa-
rarse convirtiendo primero el reactivo de bencimidazol
(II) apropiadamente substituido en su sal (III) empleando
una base tal como hidruros de metal; v.gr., hidruro de so-
dio o hidruro de potasio; una amida de metal, v.gr. amida
de sodio; alcóxidos de metal alcalino; v.gr., metóxido de
25 sodio, etóxido de potasio o butóxido de sodio y bases simila-
res. La formación del anión puede efectuarse en una varie-
dad de disolventes atrópicos tales como hidrocarburos aro-
máticos, v.gr., benceno, tolueno o xileno, o éteres tales como
éter de etilo, glima o tetrahidrofurano a una temperatura
que varia de 0°C. a 150°C. aproximadamente durante periodos
30 de aproximadamente una hora hasta 24 horas. Es deseable

1 unleve exceso de la base; por lo tanto, la relación molar del reactivo de bencimidazol a la base puede variar de aproximadamente 1:1 a 1:2.

5 El anión de bencimidazol (III) reacciona con un haloalquilisotiocianato alifático (IV) para dar un intermedio de tiourea, in situ, cuyo intermedio de tiourea experimenta alquilación intramolecular en el átomo de azufre para formar un producto de 1-tiazolinil- o 1-tiazinil-bencimidazol representado mediante la fórmula (I). La relación molar del reactivo de bencimidazol (II) al haloalquilisotiocianato (IV) puede variar de 1:1 a 1:1,5 y el tiempo de la reacción puede variar de aproximadamente una a veinticuatro horas a temperaturas de 25° C. a 150°C. aproximadamente. Los métodos y condiciones para preparar los productos de 1-tiazolinil- o 1-tiazinilbencimidazol son análogos a aquellos dados a conocer en las Patentes Norteamericanas Números 3,749,717 y 3,825,537.

15 El producto de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo puede aislarse mediante métodos convencionales tales como filtración seguida por concentración del material filtrado para inducir la cristalización. Alternativamente, la mezcla de reacción puede evaporarse hasta sequedad y el residuo puede tratarse con un disolvente apropiado tal como acetona o metanol para separar y eliminar cualquier material insoluble. La solución que contiene el producto se concentra para cristalizar el producto o se evapora para proporcionar un segundo residuo, que se disuelve en metanol, por ejemplo. El compuesto de bencimidazol se recupera mediante filtración o centrifugación.

25 La reacción del anión tautomérico (III) con el haloalquilisotiocianato por lo general proporciona una mezcla de 1:1 de 5(6)-isómeros del producto de bencimidazol de tiazolinilo o tiazinilo. Los 5(6)-isómeros se separan

1 mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía
de columna, Usualmente, el 6-isómero se cristaliza primero
de una solución de la mezcla isomérica. Los isómeros indivi-
5 duales pueden caracterizarse de manera no ambigua mediante
sus espectros de resonancia magnética de protones en la re-
gión de protón defenilo (7,0 a 8,3 ppm).

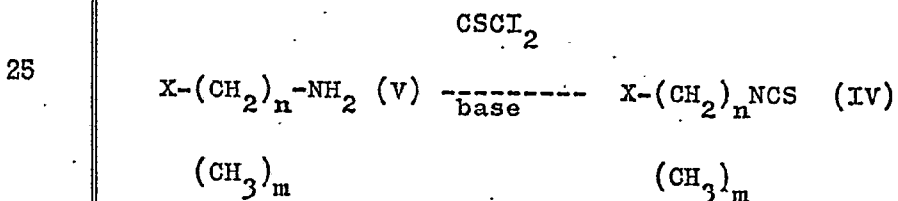
Los reactivos de bencimidazol (II) requeridos pue-
den prepararse de los ésteres de o- fenilendiamina apropia-
dos mediante métodos conocidos en la técnica del bencimida-
zol.

10 Por ejemplo, el ácido 3,4-dinitrobenzónico puede
hacerse reaccionar con cloruro de oxalilo y piridina en ben-
ceno para proporcionar el cloruro de 3,4-dinitrobenzilo co-
rrespondiente. Este cloruro de ácido se hace reaccionar con
un carbinol apropiado; es decir, un alcohol alifático de ca-
15 dena recta o de cadena ramificada de uno a seis átomos de
carbono, un alcohol de cicloalquil de C₃C₇, un (C₃-C₇ ciclo-
alquil) metanol, un 1-(C₃-C₇ cicloalquil) etanol o un alquil-
fenil, en benceno con un limpiador de ácido, tal como piridi-
na, para proporcionar el éster correspondiente. El éster del
ácido 3,4 dinitrobenzónico apropiado se hidrogena después a
20 $4,13 \times 10^6$ dinas por centímetro cuadrado en presencia de un
catalizador tal como níquel de Raney o paladio sobre carbono
para proporcionar el éster de o-fenilendiamina correspondien-
te. La ciclización de un éster de o-fenilendiamina obtenido
de esta manera proporciona dos ésteres de 2-aminobencimida-
25 zol(II). la ciclización se lleva a cabo en presencia de bro-
muro de cianógeno, como se describe por Buttle, y otros, Bio-
Chem.J., 32, 1101 (1938) y la Patente Británica Número 551.524
La preparación de una variedad de bencimidazoles se describe
en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazoles and
Its Derivatives de Weissberger (Interscience Publisher Co.,

1 New York, 1953). El carboxilato de 2-amino-5,6 (6)-bencimidazol de etilo se describe por Paget, y otros J. Med. Chem. 12, 1010 (1969).

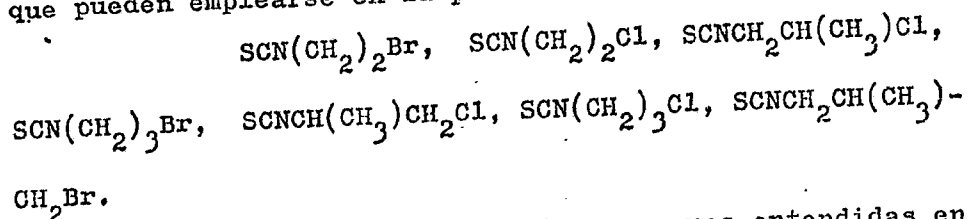
5 Un método alternativo para la preparación de los ésteres de o-fenilendiamina comienza con el ácido 3-nitro-4-clorobenzóico en vez del ácido 3,4-dinitrobenzóico. La reacción del ácido 3-nitro-4-clorobenzóico como anteriormente con cloruro de exalilo y piridina da el cloruro de 3-nitro-4-clorobenzóico. El éster del ácido 3-nitro-4-clorobenzóico se prepara después a partir del cloruro de ácido como se ha descrito anteriormente. El éster del ácido 3-nitro-4-clorobenzóico se hace reaccionar a continuación con dibencilamina en dimetilformamida a temperaturas elevadas para proporcionar el éster de ácido 3-nitro-4-dibencilalino benzóico correspondiente. En este punto, el éster de nitrodibencilo se hidrogena catalíticamente con níquel de Raney, por ejemplo, con la desven-
15 cilación y reducción simultánea del grupo nitro para proporcionar el éster de o-fenilendiamina correspondiente. Como anteriormente, el éster de ó fenilendiamina se cicliza mediante métodos conocidos en el ramo del bencimidazol a fin de proporcionar los reactivos de bencimidazol (II) requeridos.

20 Los reactivos de haloalquilisotiocianato requeridos substituidos opcionalmente con grupos metilo, útiles para sintetizar los compuestos de fórmula (I) se preparan rápidamente a partir de las aminas de haloalquilo correspondiente (V) y tiofosgeno:



30 Las vías adicionales para la preparación de los haloalquilisotiocianatos (V) se describen en Methoden Der Organischen Chemie, Volumen nuevo de Houben-Weyl (G.Thiem Verlag Stuttgart, 1955). Los ejemplos de los haloalquiltiocianatos

1 que pueden emplearse en la presente incluyen los siguientes:



Se apreciará por aquellas personas entendidas en la materia que pueden llevarse a cabo operaciones químicas ventajosas en las etapas opcionales de la síntesis del producto. Por ejemplo, un compuesto de 1-tiazolinil-6-1-tiazinilbencimidazol puede prepararse inicialmente y luego modificarse químicamente para proporcionar el producto final deseado.

10 Entre los compuestos preferidos de la fórmula (I) están aquellos en donde R₁ es alquilo de C₁-C₅.

Son ilustrativos de los compuestos de éster de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo incluidos en el alcance de la fórmula (I), los siguientes:

15 1-(tiazin-2-il)-2-amino-5(6)-butoxicarbonilbencimidazol,

1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-butoxicarbonilbencimidazol,

20 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-metoxicarbonilbencimidazol,

1-(4-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-pentiloxicarbonilbencimidazol,

1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-butoxicarbonilbencimidazol,

25 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-propoxicarbonilbencimidazol,

1-(4-metiltiazin-2-il)-2-amino-5(6)-propoxicarbonilbencimidazol,

30 1-(4-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-ciclobutiloxicarbonilbencimidazol,

1 1-(4-metiltiazin-2-il)-2-amino-5-(6)-(1-ciclopropiletoxi)carbonilbencimidazol,

1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-ciclopropiloxicarbonilbencimidazol,

5 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-ciclobutilmetoxicarbonilbencimidazol,

1-(4-metiltiazin-2-il)-2-amino-5(6)-ciclohexilmetoxicarbonilbencimidazol,

1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-ciclobutiloxicarbonilbencimidazol,

10 1-(tiazin-2-il)-2-amino-5(6)-propoxicarbonilbencimidazol,

1-(5-metiltiazin-2-il)-2-amino-5(6)-hexiloxicarbonilbencimidazol,

15 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la preparación de los materiales de partida los intermedios y los compuestos de la fórmula (I).

EJEMPLO 1

1-Tiazolinil(tiazinil)-2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazoles (Procedimiento General).

20 Cincuenta y cuatro gramos (0,265 moles) de 2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol se suspendieron en 500 mililitros de éter de dimetilo de etilenglicol (dimetoxietano DME). Trece gramos (0,27 moles) de hidruro de sodio como una suspensión de aceite mineral al 50 por ciento en letras se añadieron a la mezcla de la reacción agitada, en porciones para generar el anión de bencimidazol. Una solución de 33
25 gramos, (0,27 moles) de β -cloroetilisotiocianato en 50 mililitros de 1-2-dimetoxietano se añadieron por gotas a la mezcla de reacción con enfriamiento en baño de hielo para moderar la reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto
30 precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con DME, agua

1 y éter. Después de secarse, el rendimiento crudo del produc
to como una mezcla isomérica fué de 52 gramos (rendimiento
del 67,5 por ciento) el producto se disolvió en 2 litros de
5 etanol absoluto y se filtró. El material filtrado se concen
tró mediante ebullición y los isómeros producidos se aisla
ron mediante cristalización fraccionada. El rendimiento del
1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5-etoxicarbonilbencimidazol fué
de 12 gramos. El rendimiento del 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-
6-etoxicarbonilbencimidazol fué de 22,4 gramos.

10 Análisis $C_{13}H_{14}N_4O_2S$ PM 290
Calculado C, 53,78; H, 4,86; N, 19,30
Encontrado
5-Isómero: C, 53,85; H, 5,02; N, 19,07
6-Isómero: C, 53,62; H, 4,64; N, 19,07

15 Se prepararon los siguientes compuestos mediante
el método descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-5(6)-
etoxicarbonilbencimidazol y 2-cloro-1-metiletilisotiociana
to (Ejemplo 2), 2-cloropropilixotiocianato (Ejemplo 3), 3-
20 cloro-2-isotiocianobutano (Ejemplo 4), y 3-cloropropilixo
tocianato (Ejemplo 5).

EJEMPLO 2

25 1-(4-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicarbo
nilbencimidazol como una mezcla isomérica, rendimiento de
5,5 gramos (52 por ciento) a partir de 7,2 gramos (0,035
moles) de éster de bencimidazol.

30 Análisis $C_{14}H_{16}N_4O_2S$ PM 304
Calculado: C, 55,26; H, 5,26; N, 18,42

1

Encontrado: C, 55,47; H, 5,14; N, 18,81

EJEMPLO 3

5

1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicar
bonilbencimidazol como una mezcla isomérica, rendimiento
de 4,5 gramos (42 por ciento) a partir de 7,2 gramos -
(0,035 moles) de ester de bencimidazol.

10

Análisis $C_{14}H_{16}N_4O_2S$ PM 304

Calculado: C, 55,26; H, 5,26; N, 18,42

Encontrado: C, 55,06; H, 5,22; N, 18,16

EJEMPLO 4

15

1-(4,5-dimetiltiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-
etoxicarbonilbencimidazol como una mezcla isomérica, -
rendimiento de 2,2 gramos (20 por ciento) a partir de
7,2 gramos (0,035 moles) de éster de bencimidazol.

20

Análisis $C_{15}H_{18}N_4O_2S$ PM 318

Calculado: C, 56,60; H, 5,66; N, 17,61

Encontrado: C, 56,45; H, 6,11; N, 17,54

EJEMPLO 5

25

1-(tiazin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxicarbonil-
bencimidazol a partir de 7,2 gramos (0,035 moles) de és-
ter de bencimidazol. Los isómeros se cristalizaron por
fraccionamiento a partir de acetato de etilo.

30

Análisis $C_{14}H_{16}N_4O_2S$ PM 304

1

Calculado: C, 55,25; H, 5,30; N, 18,41

Encontrado:

5-isómero: C, 55,40; H, 5,16; N, 18,19

5

6-isómero: C, 55,02; H, 5,23; N, 18,13

El rendimiento del 5-isómero, de temperatura de fusión de 157° a 160°C. fué de 0,9 gramos. El rendimiento de 6-isómero, de temperatura de fusión de 163° a 166° C. fué de 2,3 gramos.

10

EJEMPLO 6

15

Se preparó el 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1-imidazolilcarbonil)-bencimidazol a partir del ácido carboxílico de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-bencimidazol y 1,1'-carbonilbisimidazol. Una y tres décimas de gramos (4,2 milimoles) de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1-imidazolilcarbonil)bencimidazol se calentaron en un baño de vapor con 25 mililitros de metanol y 15 mililitros de dimetilformamida hasta que la solución era homogénea. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dejar un residuo. Se añadió agua al residuo y el producto insoluble se filtró para dar 700 miligramos de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-metoxicarbonilbencimidazol, de temperatura de fusión de 209° a 211° C.

20

25

Análisis $C_{12}H_{12}N_4O_2S$ PM 276

Calculado: C, 52,16; H, 4,38; N, 20,28

Encontrado: C, 51,99; H, 4,16; N, 20,08

30

EJEMPLO 7

1

(A) 3-nitro-4-clorobenzoato de ciclohexilo

5

Diez gramos (0,05 moles) de ácido 3-nitro-4-clorobenzóico, 50 mililitros de benceno, 13 gramos (0,1 mol) de cloruro de exalilo y 3 gotas de piridina se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. La mezcla se calentó a temperatura de 55° C. para obtener una solución homogénea. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un aceite. Al vacío, el aceite se cristalizó 12 gramos de cloruro de 3-nitro-4-clorobenzoílo.

10

15

Doce gramos (0,055 moles) de cloruro de 3-nitro-4-clorobenzoílo crudo se disolvieron en 200 mililitros de benceno. Añadieron 8 mililitros de piridina a la mezcla de reacción. 6 mililitros de ciclohexanol se disolvieron en 50 mililitros de benceno y la solución se añadió por gotas a la mezcla de cloruro de ácido y piridina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas y se filtró. El material filtrado de benceno se lavó sucesivamente con ácido diluido, con base diluida y con agua. La solución de benceno se secó y se evaporó al vacío para dar 12,5 gramos de 3-nitro-4-clorobenzoato de ciclohexilo, de temperatura de fusión de 57° a 58° C.

20

25

Análisis $C_{13}H_{24}ClNO_4$ PM 283,5

Calculado: C, 55,04; H, 4,97; N, 4,94

Encontrado: C, 54,90; H, 5,15; N, 5,14

30

(B) 3-nitro-4-dibencilaminobenzoato de ciclohexilo

Dos y ocho décimas de gramos (0,01 moles) de 3-nitro-4-clorobenzoato de ciclohexilo, 4,4 mililitros (0,22 moles) de dibencilamina y 20 mililitros de dimetilformamida (DMF) se sometieron a reflujo durante 6 horas.

1 La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se
diluyó con 500 mililitros de agua. La mezcla acuosa se ex-
trajo con acetato de etilo. La solución de acetato de eti-
lo se secó y se evaporó al vacío para proporcionar un acei-
te. El aceite se absorbió en éter y se filtró. La solución
5 se evaporó al vacío para dar 4,2 gramos (95 por ciento)
de 3-nitro-4-dibencilaminobenzoato de ciclohexilo, como un
aceite.

(C) 2-amino-5(6)-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol

10 Cien gramos (0,386 moles) de 3-nitro-4-dibencil_aminobenzoato de ciclohexilo se hidrogenaron a temperatura de 60° C. Durante 22 horas con 25 gramos de paladio sobre carbono en 875 mililitros de etanol absoluto. El catalizador se filtró y el material filtrado se evaporó al vacío para dejar un aceite. El aceite se absorbió en acetato de
15 etilo y se filtró. Se hizo pasar gas de HCl anhidro sobre la superficie de la solución de acetato de etilo, con agitación. La sal de hidrocioruro de o-fenilendiamina precipitada se recogió y se lavó con éter anhidro para dar 24,3 gramos del producto. La sal se disolvió en agua y el pH de la solución acuosa se ajustó a un valor de 7,00 con
20 hidróxido de sodio de concentración 1N (130 mililitros). Cuarenta mililitros de metanol y 9 gramos (0,0845 moles) de bromuro de cianógeno se añadieron a la solución acuosa. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio de concentración 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de
25 acetato de etilo se decoloró con carbono y se filtró. La solución de acetato de etilo se evaporó al vacío para dar 16 gramos (rendimiento del 73 por ciento basado en el bromuro de cianógeno) de 2-amino-5(6)-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol como un aceite.

1 (D) 1-(Tiazolin-2-il)-2-amino-6-ciclohexiloxicarbonil-
bencimidazol.

5 Siete gramos y ocho décimas (0,03 moles) de
2-amino-5(6)-ciclohexiloxicarbonilbencimidazol, 100 mili-
litros de dimetoxietano (glima), 1,5 gramos de hidruro de
sodio como una dispersión mineral al 50 por ciento y 3,7
gramos (0,03 moles) de β -cloroetilisotiocianato se hicie-
ron reaccionar mediante el método del Ejemplo 1 para dar
1,2 gramos de 1- (tiazolino-2-il)-2-amino-6- ciclohexilo-
xicarbonilbencimidazol con temperatura de fusión de 231°
10 a 232° C.(metanol).

Análisis $C_{17}H_{20}N_4O_2S$ PM 344
Calculado: C, 59,28; H, 5,85; N, 16,27
Encontrado: C, 59, 06; H, 5,72; N, 16,47

15 EJEMPLO 8

Se preparó 1-(tiazolin-2-il)-3-amino-5(6)-iso-
propiloxicarbonilbencimidazol a partir de 2-amino-5(6)-
isopropiloxicarbonilbencimidazol a través de 3-nitro-4-
20 clorobenzoato de isopropilo mediante el método de Ejemplo
7. Seis gramos y seis décimas (0,03 moles) del bencimida-
zol anteriormente citado, 100 mililitros dd 1-2 dimetoxietano
1,5 gramos de hidruro de sodio al 50 por ciento y 3,7
gramos de 8-cloroetilixotiocianato después se hicieron
reaccionar para dar 3 gramos del 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-
25 5(6)-isopropiloxicarbonilbencimidazol.

30

Análisis $C_{14}H_{16}N_4O_2S$ PM 304

Calculado: C, 55,25; H, 5,30; N, 18,41

Encontrado: C, 55,05; H, 5,23; N, 18,37

EJEMPLO 9

Se preparó el 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-neopentiloxycarbonilbencimidazol haciendo reaccionar 9,9 gramos (40 milimoles) de 2-(amino-5(6)-neopentiloxycarbonilbencimidazol)(a través de 3-nitro-4-clorobenzoato de neopentilo), 2,0 gramos de hidruro de sodio al 50 por ciento, 200 mililitros del 1-2 dimetoxietano, y 4,9 gramos de β -cloroetilixotiocianato mediante el método del Ejemplo 7, para dar 1,54 gramos del 6-isómero, de temperatura de fusión de 236° a 238° C. (con descomposición).

Análisis $C_{15}H_{20}N_4O_2S$ PM 332

Calculado: C, 57,83; H, 6,02; N, 16,86

Encontrado: C, 57,75; H, 5,85; N, 16,82

EJEMPLO 10

(A) 3,4-dinitrobenzoato de butilo terciario

Cincuenta y tres gramos (0,25 moles) de ácido 3,4-dinitrobenzónico, 500 mililitros de benceno, 65 gramos (0,51 moles) de cloruro de oxalilo y 1 mililitro de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 7 (A), primer párrafo, para proporcionar el cloruro de 3,4-dinitrobenzoílo, como un aceite crudo.

El cloruro de 3,4-dinitrobenzoílo crudo, 500 mililitros de benceno, 25 mililitros de piridina y 22 gramos (0,3 moles) de alcohol de butilo terciario se hicieron

1 reaccionar como en el Ejemplo 7 (A), segundo párrafo, para proporcionar 33 gramos (rendimiento del 49 por ciento) de 3,4-dinitrobenzoato de butilo terciario.

Análisis $C_{11}H_{12}N_2O_6$ PM 268

5 Calculado: C, 49,26; H, 4,51; N, 10,44

Encontrado: C, 48,95; H, 4,30; N, 10,14

(B) 2-amino-5(6)-t-butiloxicarbonilbencimidazol

10 Cuatro gramos y dos décimas (0,02 moles) de 3,4-dinitrobenzoato de butilo terciario se hidrogenaron en 95 mililitros de etanol con 1 gramo de paladio sobre carbono al 5 por ciento durante una hora a temperatura ambiente. la reacción exotérmica llegó a una temperatura máxima de 45° C. con una absorción de hidrógeno que era del 85 por ciento de la teórica. El catalizador se filtró y el material filtrado se evaporó al vacío hasta formar un aceite residual. El producto de 3,4-diaminobenzoato de butilo terciario crudo (0,017 moles) se absorbió en una mezcla de 20 mililitros de metanol y 200 mililitros de agua. El bromuro de cianógeno 1,8 gramos (0,017 moles) se hizo reaccionar con el éster de diamina de conformidad con el método del ejemplo 7 (C) para dar 1,5 gramos (38 por ciento) de 2-amino-5(6)-t-butiloxicarbonilbencimidazol.

25 (C) 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(t-butiloxicarbonilbencimidazol.

30 Tres gramos (13 milimoles) de 2-amino-5(6)-t-butiloxicarbonilbencimidazol, 100 mililitros de 1,2-dimetoxietano, 0,7 gramos de hidruro de sodio al 50 por ciento y 1,8 gramos de β -cloroetilixotiocianato después de hicieron reaccionar mediante el método del Ejemplo 1 para dar 300 miligramos del 6-isómero, 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-t-butiloxi

carbonilbencimidazol, temperatura de fusión 218° a 219°C.

1

Análisis $C_{15}H_{18}N_4O_2S$ PM 318

Calculado: C, 56,58; H, 5,70; N, 17,60

Encontrado: C, 56,80; H, 5,92; N, 17,61

5

EJEMPLO 11

(A) 1'-ciclopropiletil-3,4-dinitrobenzoato.

10

Cincuenta y tres gramos (0,25 moles) de ácido 3,4-dinitrobenzoico, 450 mililitros de benceno, 65 gramos (0,5 moles) de cloruro de oxalilo y 1 mililitro de piridina se hicieron reaccionar de conformidad con el Ejemplo 7 (A), primer párrafo, para proporcionar el cloruro de 3,4-dinitrobenzoilo como un aceite crudo.

15

El cloruro de 3,4-dinitrobenzoilo crudo 300 mililitros de benceno 25 mililitros de piridina y 25,8 gramos (0,2 moles) de α -metilciclopropilcarbinol se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 7 (A), segundo párrafo, para proporcionar 48,8 gramos (70 por ciento) de 3,4-dinitrobenzoato de 1'-ciclopropiletilo.

20

Análisis $C_{12}H_{12}N_2O_6$ PM 280

Calculado: C, 51,43; H, 4,32; N, 10,00

Encontrado: C, 51,47; H, 4,37; N, 9,78

25

(B) 2-amino-5(6)-(1-ciclopropiletotoxicarbonil)bencimidazol

30

Veintiocho gramos (0,1 mol) de 3,4-dinitrobenzoato de 1'-ciclopropiletilo se hidrogenaron en 700 mililitros de etanol con 3 gramos de paladio sobre carbono al 5 por ciento durante una hora a temperatura ambiente.

1 La reacción exotérmica llegó a una temperatura máxima de
45°C. con absorción de hidrógeno que fué del 100 por cien-
to de la cantidad teórica. El catalizador se filtró y el
material filtrado se evaporó al vacío hasta formar un
aceite residual. El producto de 3,4-diaminobenzoato de
5 1'-ciclopropiletilo crudo se absorbió en 600 mililitros
de agua y 60 mililitros de metanol. Bromuro de cianógeno,
10,4 se hizo reaccionar con el éster de diamina de confor-
midad con el procedimiento del Ejemplo 7 (C) para dar 18,6
gramos (76 por ciento) de 2-amino-5(6)-(1-ciclopropiletoxi-
carbonil)-bencimidazol como un aceite que formó espuma
10 lentamente al vacío, y luego se solidificó.

(C) 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1-ciclopropiletotoxicar-
bonil)bencimidazol.

15 Se hacen reaccionar 7,8 grs (0,03 moles) de
2-amino-5(6)-(1-ciclopropiletotoxicarbonilo)bencimidazol,
100 ml. de dimetoxietano, 1,5 grs. de hidruro de sodio al
50 por ciento, y 3,7 gr.(0,03 moles) de β -cloroetilisocia-
nato por el método del Ejemplo 1, para dar 1-(tiazolin-2-
il)-2-amino-6-(1-ciclopropiletotoxicarbonil)bencimidazol.

20 EJEMPLO 12

(A) 1'-feniletil 3,4-dinitrobenzoato

25 Se hacen reaccionar 53 grs. (0,25 moles) de
ácido 3,4-dinitrobenzónico, 500 ml. de benceno, 65 grs.
(0,5 moles) de cloruro de oxalico y 1 ml. de piridina
según el Ejemplo 7 (A), primer párrafo, para proporcionar
cloruro 3,4-dinitrobenzoilo en forma de aceite crudo.
Se hacen reaccionar el cloruro 3,4-dinitrobenzoilo, 500
ml. de benceno, 25 ml. de piridina y 36,6 grs. (0,3 moles)
de α -metilbencialcohol como en el Ejemplo 7 (A), segundo
párrafo para proporcionar 31 grs. (44 por ciento) de
30 1'-feniletil 3,4-dinitrobenzoato.

1

Análisis $C_{15}H_{12}N_2O_6$ PM 316

Calculado C, 56,96; H, 3,79; N, 8,86

Encontrado C, 56,36; H, 3,88; N, 8,52

5

(B) El 2-amino-5(6)-1'-feniletotoxicarbonil)bencimidazol se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 (B).

10

(C) El 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-(1'-feniletotoxicarbonil) bencimidazol se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11. (C).

15

Los compuestos de la fórmula I exhiben un amplio espectro de actividad de antiviral. No solamente son especialmente efectivos para inhibir el crecimiento de los virus echo, mengo, coxsackie (A9,21,B5), polio (tipos I, II,III) o rinovirus (25 cepas), sino que también inhiben varios tipos de virus de gripe incluyendo cepas de gripe tales como Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8^a y Taylor C (tipos B,A). La capacidad de los compuestos que quedan dentro del alcance de la fórmula (I) anteriormente citada para suprimir el crecimiento de diferentes virus in vitro, se demuestra rápidamente usando una prueba de supresión de placa similar a aquella descrita por Siminoff, Applied Microbiology, 9 (I), 66-72 (1961).

20

25

Las pruebas específicas se describen detalladamente a continuación. Los compuestos de fórmula (I) se probaron mediante los siguientes métodos.

Métodos de prueba

30

Las células de riñón de mono verde Africano(BSC-1)

1 o células hela (5-3) se hicieron crecer en 25 centímetros
cúbicos en matraces falcón a temperatura de 37°C. en un
medio 199 con 5 por ciento en suero bobino fetal y inactiva
do (FBS), penicilina (150 unidades, 1 mililitro y estreptomicina (150 microgramos por mililitro). Cuando se for-
5 maron las monocapas del confluyente, en medio de crecimiento sobrenadante se eliminó y se añadieron a cada matraz 0,3 ml. de una disolución apropiada de virus (echo, mengo, Cocksackie, polio o rinovirus). Después de absorción duran-
te una hora a temperatura ambiente la lámina de células in-
10 fectada con virus se colocó cubriéndose con un medio que consistía de una parte de Ionager No. 2 al 1 por ciento y una parte del medio 199 de doble concentración con FBS, penicilina y estreptomicina que contiene droga a concentra-
ciones de 100, 50, 25, 12, 6, 3, 1,5 y 0,75 microgramos por mililitros (mcgrm/ml.). El matraz que no contiene droga
15 sirvió como control para la prueba. Las soluciones del material de los compuestos de éster de bencimidazol de tiazolinilo o de tiazinilo se constituyeron en dimetilsulfoxido a una concentración de 10^4 microgramos por mililitro. Los matraces se incubaron durante 72 horas a temperatura de 37°C. para los virus de polio, Cocksackie, echo, y mengo y durante 120 horas a temperatura de 32°C. para
20 rinovirus. El virus de la gripe, de cepas tales como Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8ª o Taylor C (tipos A,B) se incubaron durante 72 horas a temperatura de 37°C. usando células MDCK (células de riñon canino Madin Daroy). Las placas pueden verse en aquellas áreas en donde los virus se infectaron y se reprodujeron en las células. Una solución de formalina al 10 por ciento y acetato de sodio al 2 por ciento se añadió a cada matraz para inactivar el virus y fijar la lámina de células en la
25 superficie del matraz. Las placas de virus, independiente-
30

1 mente del tamaño, se contaron después de colorearse las
áreas de células circundantes con violeta cristal. La cuen-
ta de las placas se comparó con la cuenta de control a ca-
da concentración de la droga. La actividad del compuesto
5 de prueba se expresó como el porcentaje de la reducción
de placa o porcentaje de inhibición. Alternativamente, la
concentración de la droga indicose mediante el símbolo
I₅₀ que significa inhibición de la formación de placa me-
diante 50 por ciento y el cual puede usarse como una medida
de la actividad.

10 Los resultados de la prueba se expresan en térmi-
nos de virus de Polio del tipo primero, para su inhibición
debido a que el virus es fácil de hacer crecer o desarrol-
lar y se obtienen resultados de prueba compatibles. Sin
embargo la actividad de los compuestos preferidos se confir-
mó contra otros cultivos de virus tales como Coxsackie
15 (A9, A21, B5), echovirus (cepas 1-4), Mengo, rinovirus (25 cepas)
Polio (tipo I, II, III), y cepas de virus de gripe, tales como
Ann Arbor, Maryland B, Massachusetts B, Hong Kong A, Pr-8A y
Taylor C (tipos A, B). Los resultados de las pruebas para
varios compuestos de bencimidazol de tiazolinilo o de tia-
zinilo se resumen en la Tabla I que se da a continuación.
20 En la tabla, la columna 1 proporciona desde luego el número
del Ejemplo de los ejemplos químicos anteriores y la colum-
na 2 proporciona el isómero en la proporción 5(6) del 1-
tiazolinil (tiazinil)-2-amino-5(6)-alcoxicarbonilbencimida-
zol correspondiente. Las columnas 3 a 10 indican el procen-
25 taje de reducción de placa de virus a disoluciones de droga
de 0,75 a 100 microgramos por mililitro (mcg./ml.).

TABLE I. Reducción de placa de Polio I de 1-Tiazoliril (Tiaziril)-2-Amino
5(6)-Alcoxicarbonilbenzimidazoles

Porcentaje de reducción de Placa

Número del Ejemplo	Isómero*	Concentración de la Droga (microgramos por mililitro)							
		100	50	25	12	6	3	1.5	0.75
6	6	100	100	100	100	100	83	45	18
1	5	100	97	74	44	0	0	0	0
11	6	100	100	100	100	99	55	16	0
5	5	100	99	81	49	18	0	0	0
5	6	100	100	100	100	98	66	31	0
3	5(6)	tox***	tox	100	100	100	100	87	34
2	5(6)	100	100	100	100	100	100	70	51
4	5(6)	tox	tox	tox	100	100	100	100	76
8	5(6)	100	100	100	100	100	100	100	98
7	6	sl tox**	sl tox	100	100	100	100	100	98

* El número 5 ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6) indica la mezcla del isómero *** tox es tóxico
 ** sl tox es toxicidad leve **** mod tox es toxicidad moderada.

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA I. Reducción de p
5(6)-

Conc

5

Número del Ejemplo	Isómero*	100	50	25
6	6	100	100	100
1	5	100	97	74
10	6	100	100	100
5	5	100	99	81
5	6	100	100	100
3	5(6)	tox***	tox	100
2	5(6)	100	100	100
15	4	5(6)	tox	tox
8	5(6)	100	100	100
7	6	sl tox**	sl tox	100

15

20

* El número 5 ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6)

** sl tox es toxicidad leve

25

30

Tabla I. Reducción de placa de Polio I de 1-Tiazolinil (Tiazinil)-2-Amino
5(6)- Alcoxicarbonilbenzimidazoles

Concentración de la Droga (microgramos por mililitro)

	100	50	25	12	6	3	1.5	0.75	
	100	100	100	100	100	83	45	18	Porcentaje de reducción de Placa
	100	97	74	44	0	0	0	0	
	100	100	100	100	99	55	16	0	
	100	99	81	49	18	0	0	0	
	100	100	100	100	98	66	31	0	
	tox***	tox	100	100	100	100	87	34	
	100	100	100	100	100	100	70	51	
	tox	tox	tox	100	100	100	100	76	
	100	100	100	100	100	100	100	98	
	sl tox**	sl tox	100	100	100	100	100	98	

ca el isómero respectivo; 5(6) indica la mezcla del isómero *** tox es tóxico

leve

**** mod tox es toxicidad moderada.

TABLA I. (Continuación) Reducción de Placa de Polio I de 1-tiazolinil
(Tiazinil)-2- Amino-5(6)-alcoxicarbonilbencimidazoles.

Porcentaje de reducción de Placa

Concentración de la Droga (microgramos por mililitro)

Número del Ejemplo	Isómero	100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
9	6	sl	100	100	100	100	100	97	58
		tox							
10	6	sl	sl	100	100	100	100	100	100
		tox							

x el número 5 ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6) indica la mezcla de isómeros
 .xx sl tox es toxicidad leve
 xxx tox es tóxico

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA I. (Continuación) Reducción
(Tiazinil)-2- Amino-5(6)

5

Concentración de la Droga

10

Número del Ejemplo	Isómero	100	50
9	6	sl tox	100
10	6	sl tox	sl

15

x el número 5 ó 6 indica el isómero resp
 .xxx sl tox es toxicidad leve
 xxx tox es tóxico

20

25

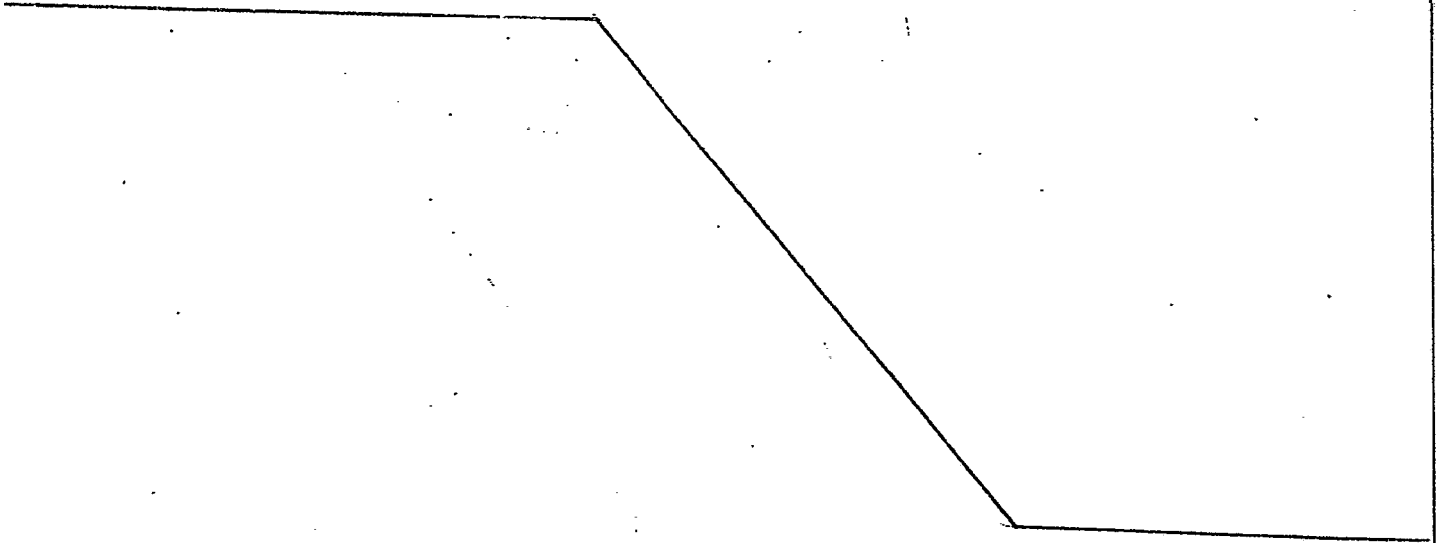
30

(Continuación) Reducción de Placa de Polio I de 1-tiazolinil
(Tiazinil)-2- Amino-5(6)-alcoxicarbonilbencimidazoles.

Concentración de la Droga (microgramos por mililitro)		Porcentaje de reducción de Placa							
ómero		100	50	25	12	6	3	1,5	0,75
6	sl tox	100	100	100	100	100	100	97	58
6	sl tox	sl	100	100	100	100	100	100	100

ó 6 indica el isómero respectivo; 5(6) indica la mezcla del isómero
toxicidad leve

o



1 Los compuestos de éster de l-tiazolinil-o l-tiaci
nil bencimidazol se probaron tanto como compuestos puros co
mo mezclas isoméricas. Como puede verse en la Tabla I, am
5 bos isómeros inhiben el crecimiento del virus siendo gene
ralmente el 6-isómero más activo que el 5-isómero.

 Los compuestos que quedan dentro del alcance de
la fórmula (I) son capaces de suprimir el crecimiento de
varios virus cuando se añaden a un medio en donde está cre
ciendo el virus. Los compuestos de la fórmula (I), por lo
10 tanto, pueden usarse en una solución acuosa, de preferen
cia con un surfactante para descontaminar las superficies
en donde hay presentes virus de polio, Coxsackie, rinovirus
y de gripe, incluyendo estas superficies los artículos de
vidrio del hospital, las superficies de trabajo de los
Hospitales y áreas similares en la preparación de alimentos.

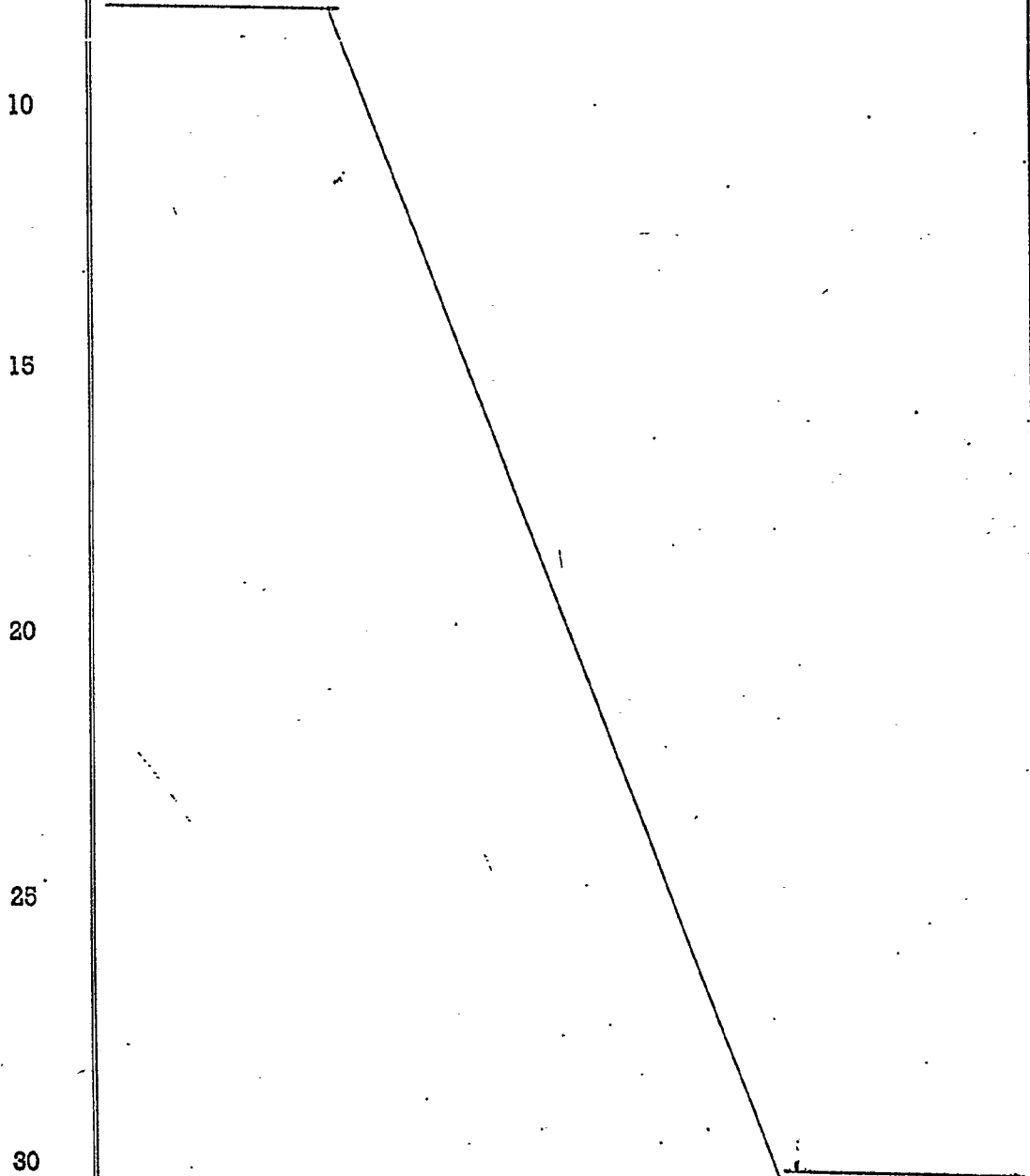
 Además, los compuestos pueden administrarse oralmen
15 te a los animales de sangre caliente y los seres humanos en
dosis de 1 a 300 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo
del animal. La administración puede repetirse periódicamente
tal y como sea necesario. De conformidad con la práctica ge
neral el compuesto de antivirüs puede administrarse de cua
20 tro a seis horas.

 De preferencia, los compuestos que van a emplearse
de conformidad con la presente invención, se usan en combi
nación con 1 o más adyuvantes apropiados para la via de ad
ministración específica. Por lo tanto, en el caso de la
administración oral, el compuesto se modifica con diluyentes
25 o portadores farmacéuticos tales como lactosa, sucrosa, pol
vo de almidón, celulosa, talco, estearato de magnesio, óxido
de magnesio, sulfato de calcio, polvo de acacia, gelatina,
alginato de sodio, benzoato de sodio y ácido esteárico. Estas
composiciones pueden formularse como pastillas o encerrarse
30 en cápsulas para administración conveniente. Además, los

1 compuestos pueden administrarse paranteralmente.

Los compuestos pueden tambien mezclarse con un lí
quido y administrarse como gotas para la nariz o rociadura
intranasal.

5 En resumen la patente de invención que se solicita de
berá recaer sobre las siguientes:



1 hidruro de sodio y 2-cloro-1-metiletilisotiocianato,

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de 1-(5-metiltiazolin-2-il)-2-amino-5
5 (6)-etoxicarbonilbencimidazol, que está caracterizado por
hacer reaccionar el 2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol
con hidruro de sodio y 2-cloropropilisotiocianato.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1
para la preparación de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-t-
butiloxicarbonilbencimidazol, que está caracterizado por
hacer reaccionar el 2-amino-5(6)- t - butiloxicarbonilben-
10 cidazol con hidruro de sodio y β -cloroetilixetiocianato.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-5(6)-neo-
pentiloxicarbonilbencimidazol, que está caracterizado por
hacere reaccionar el 2-amino-5(6)-neopentiloxicarbonilben-
15 cidazol con hidruro de sodio y β - cloroetilixotiocianato.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1
para la preparación de 1-(tiazin-2-il)-2-amino-5(6)-etoxi-
carbonilbencimidazol, que está caracterizado por hacer re-
accionar el 2-amino-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol con hi-
20 druro de sodio y 3-cloropropilisotiocianato.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de 1-(tiazolin-2-il)-2-amino-6-ciclo-
hexiloxicarbonilbencimidazol que está caracterizado por
hacer reaccionar el 2-amino-5(6)-ciclohexiloxi carbonilben-
25 cidazol con hidruro de sodio y β -cloroetilisotiocianato.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de 1-(4,5-dimetiltiazolin-2-il)-2-amino
-5(6)-etoxicarbonilbencimidazol, que está caracterizado por
hacer reaccionar el 2-amino-5(6)etoxicarbonilbencimidazol
con hidruro de sodio y 3-cloro-2-isotiocianobutano.

12.-Un procedimiento según la reivindicación 1
para la preparación de 1-(tiazolin-2-il-2-amino-6-(1-ciclo

30

1 propiletoxicarbenil)-bencimidazol, que está caracterizado
por hacer reaccionar el 2-amino-5(6)-(1-ciclopropiletoxi-
carbenil)bencimidazol con hidruro de sodio y β -cloroetili-
xetiocianato.

5 13.- Se reivindica por último como objeto sobre e
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS:
DE ESTER DE BENCIMIDAZOL.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva, que consta de treinta y
tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 Agosto de 1976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25

30